



**HUBUNGAN ABNORMALITAS HASIL CT-SCAN DENGAN
DEVELOPMENTAL DELAYED PADA PASIEN SUSPEK
INFEKSI CYTOMEGALOVIRUS KONGENITAL**

JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA

**Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
guna mencapai derajat sarjana strata-1 kedokteran umum**

**WILUJENG PUJA SARI
22010110110042**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
2014**

LEMBAR PENGESAHAN JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA KTI

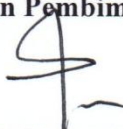
**HUBUNGAN ABNORMALITAS HASIL CT-SCAN DENGAN
DEVELOPMENTAL DELAYED PADA PASIEN SUSPEK INFEKSI
CYTOMEGALOVIRUS KONGENITAL**

Disusun oleh

WILUJENG PUJA SARI
22010110110042

Telah disetujui
Semarang, 21 Juli 2014

Dosen Pembimbing I



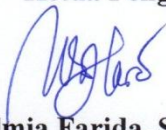
dr. MMDEAH Hapsari, Sp.A(K)
NIP. 19610422 198710 2 001

Dosen Pembimbing II



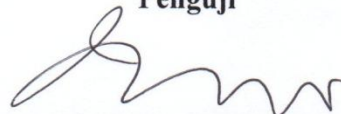
Purnomo Hadi, M.Si
NIP. 19601107 198811 1 001

Ketua Penguji



dr. Helmia Farida, Sp.A, M.Kes
NIP. 19661213 200112 2 001

Penguji



dr. M. Heru Muryawan, Sp.A(K)
NIP. 19630405 198901 1 001

HUBUNGAN ABNORMALITAS HASIL CT-SCAN DENGAN
DEVELOPMENTAL DELAYED PADA PASIEN SUSPEK INFEKSI
CYTOMEGALOVIRUS KONGENITAL

Wilujeng Puja Sari¹, MMDEAH Hapsari², Purnomo Hadi³, Helmia Farida⁴

ABSTRAK

Latar belakang: *Developmental delayed* merupakan *sequele* yang paling banyak ditemukan pada pasien infeksi *Cytomegalovirus* (CMV) kongenital. Hal ini berkaitan erat dengan abnormalitas struktur otak akibat invasi virus. Salah satu upaya deteksi dini dapat dilakukan yakni dengan pemeriksaan CT-Scan kepala. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui jenis abnormalitas CT-Scan yang dapat menjadi faktor resiko kejadian *developmental delayed* pada infeksi CMV kongenital.

Metode: Penelitian ini merupakan penelitian observasional analitik dengan metode *cross-sectional*. Data yang digunakan berupa catatan medik dan dianalisis menggunakan uji *fisher* dilanjutkan regresi logistik untuk mengukur rasio prevalensi

Hasil: Dari 28 subyek yang diinklusi pada tahun 2012-2013 didapatkan gambaran CT-Scan kalsifikasi intrakranial 7 (25%), ventrikulomegali 5 (17,9%), Atrofi cerebri 10 (35,7%), dan kelainan minor lain 16 (57,1%). Kejadian *developmental delayed* terjadi pada 22 (78,6%) subyek. Berdasarkan hasil uji *fisher*, atrofi cerebri secara bermakna ($p=0,049$) berhubungan dengan peningkatan resiko kejadian *developmental delayed* pada infeksi CMV kongenital. Rasio prevalen tidak dapat ditentukan karena terdapat sel yang bernilai nol.

Kesimpulan: Atrofi cerebri secara bermakna berhubungan dengan peningkatan resiko kejadian *developmental delayed* pada infeksi CMV kongenital.

Kata kunci: CMV, CT-Scan, *developmental delayed*

¹ Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

² Staf Pengajar Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

³ Staf Pengajar Bagian Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

⁴ Staf Pengajar Bagian Mikrobiologi Klinik Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang

RELATION BETWEEN CT-SCAN RESULT ABNORMALITIES AND DEVELOPMENTAL DELAYED IN PATIENTS WITH SUSPECTED CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

Wilujeng Puja Sari¹, MMDEAH Hapsari², Purnomo Hadi³, Helmia Farida⁴

ABSTRACT

Background: *Developmental delayed was the most frequent sequele of congenital cytomegalovirus infection. It was correlated with brain abnormality caused by virus invasion. Early diagnosis can be done by CT-Scan examination. The aim of this study was to understand CT-scan abnormality which can be a risk factor of developmental delayed in congenital cytomegalovirus infection.*

Methods: *This study was an observational study with cross sectional method. The data from medical records was used and analyzed using fisher test followed by logisic regression to calculate prevalence ratio.*

Result: *Out of 28 subjects included from 2012-2013, the CT-Scan images of intracranial calcifications were 7 (25%), ventriculomegaly 5 (17.9%), cerebral atrophy 10 (35.7%), and other minor abnormalities were 16 (57.1%). Developmental delayed incidence was 22 (78.6%). According to fisher test results, cerebral atrophy was significantly associated ($p=0,049$) with increased risk of developmental delayed in congenital CMV infection. Prevalence ratio could not be determined since there were empty cells in the calculation table.*

Conclusions: *cerebral atrophy was significantly associated with an increased risk of developmental delayed incidence of congenital CMV infection.*

Key words: *CMV, CT-Scan, developmental delayed*

¹ Undergraduate student of Faculty of Medicine Diponegoro University

² Staff of Department of Pediatrics Faculty of Medicine Diponegoro University

³ Staff of Department of Clinical Microbiology Faculty of Medicine Diponegoro University

⁴ Staff of Department of Clinical Microbiology Faculty of Medicine Diponegoro University

PENDAHULUAN

Cytomegalovirus merupakan penyebab infeksi kongenital yang memiliki prevalensi tertinggi di dunia. Pada negara berkembang maupun kondisi sosial ekonomi yang rendah angka infeksi CMV kongenital ditemukan lebih tinggi.^{1,2,3} Kesukaran dalam melakukan diagnosis dini menyebabkan infeksi CMV kongenital seringkali ditemukan pada fase lanjut dimana telah terjadi gangguan pertumbuhan atau kecacatan yang permanen.¹ Diagnosis dini penting untuk ditegakkan dalam upaya memberikan tatalaksana sebaik mungkin. *Computed tomography* (CT) merupakan prediktor yang baik dalam menilai perkembangan *neurodevelopmental*.^{4,5} Pemantauan terhadap *neurodevelopmental* melalui pemeriksaan CT-Scan serta perkembangan anak secara klinis dapat dilakukan sebagai upaya deteksi dini maupun preventif guna menghindari *sequele* yang lebih lanjut. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui hubungan abnormalitas hasil CT-Scan terhadap *developmental delayed* pada infeksi CMV kongenital.

METODE

Jenis penelitian ini adalah observasional analitik dengan desain *cross-sectional*. Subyek penelitian adalah pasien infeksi CMV kongenital di RSUP Dr. Kariadi Semarang yang memenuhi kriteria inklusi yakni telah dilakukan pemeriksaan CT-Scan periode 2012-2013. Data sekunder berupa catatan medik pasien yang diambil dengan cara *consecutive sampling*. Analisis data dilakukan menggunakan uji *fisher* dilanjutkan dengan analisis multivariat regresi logistik untuk mengukur rasio prevalensi

HASIL

Karakteristik pasien

Karakteristik pasien ditampilkan pada tabel 1.

Tabel.1 Karakteristik pasien

Karakteristik	N = 28 n (%)
Jumlah subyek penelitian	28
Umur (bulan)	28 (100)
Median (IQR)	10.00 (10)

Karakteristik	N = 28 n (%)
Jenis kelamin	
Laki-laki	20 (71,4)
Perempuan	8 (28,6)
Abnormalitas CT-Scan	
Ya	22 (78,6)
Tidak	6 (21,4)
Gambaran abnormalitas CT-Scan	
Kalsifikasi intrakranial	7 (25)
Ventrikulomegali	5 (7,9)
Atrofi cerebri	10 (35,7)
Kelainan minor lain	16 (57,1)
<i>Developmental delayed</i>	
Ya	22 (78,6)
Tidak	6 (21,4)
Tipe <i>Developmental delayed</i>	
<i>Developmental delayed</i>	5 (17,9)
<i>Global developmental delayed</i>	17 (60,7)
Tidak ada kelainan	6 (21,4)
Sektor <i>developmental delayed</i> :	
Motorik kasar	
Ya	21 (75)
Tidak	7 (25)
Motorik halus	
Ya	13 (46,4)
Tidak	15 (56,3)
Bahasa	
Ya	14 (50)
Tidak	14 (50)
Perilaku sosial	
Ya	11 (39,3)
Tidak	17 (60,7)

n= Jumlah subyek; IQR= *Interquartile Range*

Dari 28 subyek penelitian, didapatkan median (IQR) subyek 10.00 (10) bulan bulan. Mayoritas subyek berjenis kelamin laki-laki yakni 20 (71,4%). Abnormalitas CT-Scan terjadi pada 22 (78,56%) subyek, gambaran atrofi cerebri dan kelainan minor lain ditemukan pada sebagian besar subyek yakni 10 (35,7%) atrofi cerebri dan 16 (57,1%) kelainan minor lain. Kejadian *developmental delayed* ditemukan pada 22 (78,56%) subyek.

Tabel 2. Uji hipotesis bivariat

		Dev. Delayed				p	RP (95% CI)	
		Ya		Tidak				
		N	%	n	%			
Kalsifikasi	Ya	7	25	0	0	0,144	-	*
intrakranial	Tidak	15	78,6	6	21,4			
Ventrikulomegali	Ya	5	17,9	0	0	0,268	-	*
	Tidak	17	60,7	6	21,4			
Atrofi Cerebri	Ya	10	35,7	0	0	0,049	-	*
	Tidak	12	42,9	6	21,4			
Kelainan Minor	Ya	14	50	2	7,1	0,194	3,500	(0,520-
Lain	Tidak	8	28,6	4	14,3		23,559)	

n = Jumlah pasien; RR(95%CI)= Risiko relatif (95%*Confidence Interval*)

* = RP tidak dapat dihitung karena terdapat sel yang bernilai nol

Analisis yang dilakukan pada ke-4 gambaran abnormalitas CT-Scan dengan menggunakan uji statistik *fisher's exact* didapatkan hasil atrofi cerebri secara bermakna ($p < 0,05$) berhubungan dengan *developmental delayed* pada pasien suspek infeksi *cytomegalovirus* kongenital. Hasil uji *fisher* juga membuktikan kalsifikasi intrakranial, ventrikulomegali dan kelainan minor lain tidak berhubungan dengan kejadian *developmental delayed* pada infeksi CMV kongenital ($p > 0,05$). Terdapat tiga variabel (kalsifikasi intrakranial, atrofi cerebri, dan kelainan minor lain) dengan nilai ($p < 0,25$) sehingga dilanjutkan ke analisis multivariat regresi logistik.

Tabel 3. Uji multivariat regresi logistik

	RP	(95% CI)		p
		Lower	Upper	
Kalsifikasi intrakranial	944.191.673,4	0,00	- *	0,999
Atrofi cerebri	807.737.432,2	0,00	- *	0,999

	RP	(95%CI)		p
		Lower	Upper	
Kelainan minor lain	3,50	0,52	23,56	0,198

n = Jumlah pasien; RR(95%CI)= Risiko relatif (95%*Confidence Interval*)

* = RP tidak dapat dihitung karena terdapat sel yang bernilai nol

Pada kalsifikasi intrakranial dan atrofi cerebri tidak ditemukan nilai batas atas pada 95% *confidence interval* sehingga rasio prevalensi dari kedua variabel tersebut tidak dapat disimpulkan. Hasil analisis kelainan minor lain sebagai faktor resiko *developmental delayed* didapatkan nilai rasio prevalensi sebesar 3,50 kali namun ditemukan nilai *lower* dan *upper* pada 95% *confidence interval* yang memotong angka satu yakni 0,52-23,56 sehingga variabel kelainan minor lain tidak terbukti sebagai faktor resiko *developmental delayed* pada infeksi CMV kongenital.

PEMBAHASAN

Penelitian yang dilakukan pada bulan Mei-Juni 2014 di instalasi rekam medik RSUP Dr. Kariadi Semarang didapatkan 22 (78,56%) subyek yang mengalami *developmental delayed*. Jika dibandingkan dengan penelitian yang dilakukan oleh Sheila C. Dollard tahun 2007 yang menyebutkan resiko terjadinya *developmental delayed* pada pasien infeksi CMV kongenital asimptomatik sebesar 13,5% dan 40-58% pada pasien infeksi CMV simptomatik maka hasil yang didapat pada penelitian ini terlampau tinggi.⁶ Terdapat beberapa alasan yang dapat melandasi hasil tersebut salah satunya mayoritas pasien infeksi CMV kongenital di RSUP Dr. Kariadi Semarang yang mendapatkan rujukan atau pemeriksaan radiologi merupakan pasien yang secara klinis sudah mulai terlihat adanya gangguan perkembangan atau memiliki gejala klinis yang jelas (simptomatik) sehingga kecurigaan untuk mengalami *developmental delayed* di kemudian hari cukup tinggi.

Pada pasien infeksi CMV kongenital simptomatik, pemeriksaan radiologi seperti CT-Scan telah banyak dilakukan sebagai upaya pencegahan dan pemantauan terhadap resiko *developmental delayed* maupun *sequele* yang lain. Akan tetapi,

terdapat banyak kemungkinan terkait program pencegahan dan pemantauan terhadap *developmental delayed* yang kurang efektif seperti upaya skrining dan deteksi dini yang belum menjangkau pasien secara menyeluruh serta program rehabilitasi bagi pasien-pasien yang mengalami *developmental delayed* yang harus mendapat pemantauan lebih lanjut.

Pada penelitian juga didapatkan frekuensi kalsifikasi intrakranial sebanyak 7 subyek (32%) dari 22 pasien yang mengalami abnormalitas CT-Scan. Jumlah ini serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Susan Blaser yang menyebutkan kalsifikasi intrakranial terjadi pada 33-43% pasien.⁷

Atrofi cerebri terjadi pada 10 subyek (45%) dan kelainan minor lain sebanyak 16 subyek (72%) dari total pasien yang mengalami abnormalitas CT-Scan. Suresh B. Boppana dalam penelitiannya menyebutkan kejadian atrofi cerebri berkisar 10% dari semua gambaran abnormalitas CT-Scan yang ditemukan.⁸ Perbedaan frekuensi yang terjadi dapat diakibatkan perbedaan kriteria subyek penelitian. Pada penelitian sebelumnya kriteria subyek adalah pasien infeksi CMV kongenital simptomatik sedangkan pada penelitian ini menggunakan semua pasien infeksi CMV kongenital baik yang simptomatik maupun yang asimtomatik. Mikrosefali merupakan salah satu kriteria kelainan minor lain pada infeksi CMV kongenital dan berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Kathleen R. Fink, mikrosefali ditemukan pada 27% pasien yang didiagnosis infeksi CMV kongenital.⁵ Jumlah yang berbeda dapat dikarenakan perbedaan cara mendiagnosis mikrosefali, pada penelitian sebelumnya diagnosis dilakukan dengan pemeriksaan lingkaran kepala secara klinis dan radiologi sedangkan di RSUP Dr. Kariadi, diagnosis mikrosefali hanya dilakukan dengan pengukuran lingkaran kepala secara klinis.

Dari keempat variabel (kalsifikasi intrakranial, ventrikulomegali, atrofi cerebri, dan kelainan minor lain) yang dilakukan uji *fisher* didapatkan atrofi cerebri secara bermakna ($p = 0,049$) berhubungan dengan peningkatan resiko kejadian *developmental delayed* pada infeksi CMV kongenital. Perhitungan nilai rasio prevalen tidak dapat dilakukan karena terdapat sel dengan nilai nol. Hasil ini mendukung penelitian yang dilakukan oleh Maxim C.-J. Cheeran yang menjelaskan mekanisme terjadinya *developmental delayed* sebagai manifestasi dari

kelainan neurologi akibat infeksi CMV kongenital dapat terjadi selama masa pembentukan otak. Infeksi yang terjadi pada masa gastrulasi akan memberikan gambaran atrofi cerebri.⁶ Adapun perbedaan dengan penelitian ini yakni penelitian dilakukan secara prospektif dengan menggunakan tikus sebagai subyek penelitian. Hasil analisis multivariat regresi logistik terhadap atrofi cerebri dan kalsifikasi intrakranial tidak dapat disimpulkan karena tidak ditemukan nilai batas atas pada 95%CI. Adapun variabel kelainan minor lain tidak terbukti sebagai faktor resiko *developmental delayed* sebab walaupun $RP=3,50$ namun nilai 95%CI memotong angka 1.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian, dapat disimpulkan bahwa Atrofi cerebri secara bermakna berhubungan dengan peningkatan resiko kejadian *developmental delayed* pada infeksi CMV kongenital.

Saran

Dengan keterbatasan penelitian yang ada, perlu dilakukan penelitian lanjutan yang lebih mendalam untuk masing – masing jenis dan jumlah abnormalitas CT-Scan terhadap *developmental delayed* pada pasien infeksi CMV kongenital. Penelitian lanjutan tersebut dapat menggunakan teknik / metode *cohort* sehingga pemantauan terhadap pasien lebih jelas dan terjaga. Selain itu, pencegahan dan deteksi dini penting untuk dilakukan sejak masa kehamilan seperti pemberian vaksin CMV hingga masa antenatal guna melakukan skrining yang lebih efektif terhadap pasien infeksi CMV kongenital serta pemantauan terhadap pasien yang mengalami *developmental delayed* agar intervensi yang diberikan dapat optimal.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada dr. MMDEAH Hapsari, Sp.A(K) dan dr. Purnomo Hadi, M.Si, dr. Helmia Farida, Sp.A, sebagai pembimbing dalam pembuatan Karya Tulis Ilmiah. Peneliti juga mengucapkan terima kasih kepada selaku ketua penguji, dr. M. Heru Muryawan, Sp.A(K) selaku penguji, dr. Fitri

Hartanto, Sp.A(K); dr. Farah Hendara Ningrum, Sp.Rad; dr. V. Rizke Ciptaningtyas, M.Si.Med, Sp.MK; serta dr. Hardian yang telah memberikan banyak kritik dan saran selama penyusunan Karya Tulis Ilmiah. Tak lupa pihak-pihak lain yang telah membantu hingga penelitian ini dapat terlaksana dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ikatan Dokter Anak Indonesia. Buku Ajar Infeksi dan Pediatri Tropis. Jakarta: Badan Penerbit IDAI; 2008. 122-7, 43-54, 276-91, 458-65 p.
2. Nassetta L, Kimberlin D, Whitley R. Treatment of congenital cytomegalovirus infection : implications for future therapeutic strategies. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2009;63:862-7.
3. Yinon Y, Farine D, Yudin MH. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *SOGC Clinical Practice Guideline*. 2010;240.
4. Noyola DE, Demmler GJ, Nelson CT, Griesser C, Williamson D, Atkins JT, et al. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *The Journal of Pediatrics*. 2001;138.
5. Fink KR, Thapa MM, Ishak GE, Pruthi S. Neuroimaging of Pediatric Central Nervous System Cytomegalovirus Infection. *Radiological Society of North America*. 2010;30(7).
6. Dollard, SheilaC., Scott DG, Danielle SR. New Estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Reviews in medical virology*. 2007;17:355-63
7. Blaser, Susan., Venita Jay, Laurence EB, EL Ford-Jones. Neonatal brain infection. 2013. [cited 2014 July 17]; Available from: <http://www.mrineonatalbrain.com/ch04-10.php>.

8. Boppana, Suresh B., Karen B. Fowler, Yoginder Vaid, Gary Hedlund, Sergio Stagno, William J. Britt, et al. Neuroradiographic Findings in the Newborn Period and Long-term Outcome in Children With Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics official journal of american academy of pediatrics*. 1997;99;409
9. Cheeran, Maxim C.-J. James R. Lokensgard, Mark R. Scheiss. Neuropathogenesis of Congenital Cytomegalovirus Infection: Disease Mechanisms and Prospects for Intervention. *Clinical Microbiology Reviews*. 2009;22(1):99-126